

Otrzymano: 2005.08.11  
Zaakceptowano: 2005.12.20

## Bone-marrow edema in renal transplant recipients treated with calcineurin-inhibitors: Case reports

Obrzęk szpiku u biorców przeszczepu nerki leczonych inhibitorami kalcyneuryny – opis przypadków

Bartosz Fiderkiewicz<sup>1</sup>, Anna Popow<sup>1</sup>, Mariusz Furmanek<sup>2</sup>, Jerzy Walecki<sup>2</sup>, Andrzej Rydzewski<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Radiologicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Instytut Kształcenia Medycznego, Akademia Świętokrzyska, Kielce, Polska

Adres autora: Bartosz Fiderkiewicz, Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, Bartosz.Fiderkiewicz@cskmswia.pl

### Summary

**Background:**

Transient acute musculoskeletal pain syndrome occurs predominantly within the first several months after renal transplantation. Its pathogenesis is not well understood. The toxic effect of calcineurin inhibitors or steroids on bone metabolism has been suspected. Almost all reported cases were associated with the use of cyclosporin A. The pain typically involves distal part of lower extremities and arises in the feet, ankles, or knees.

**Case report:**

Two cases are presented of renal allograft recipients who developed severe lower-limb pain in the early period after transplantation while receiving calcineurin-inhibitor (cyclosporin A and tacrolimus).

**Results:**

We observed typical clinical and radiological symptoms. The final diagnosis was based on MRI scans. Relief from pain was observed during rest and elevation of the affected extremities. Clinical symptoms and MRI abnormalities resolved spontaneously within a few months.

**Key Words:**

bone-marrow edema • calcineurin-inhibitor • renal transplantation

**PDF file:**

[http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol\\_71/nr\\_1/8041.pdf](http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_71/nr_1/8041.pdf)

### Wstęp

U pacjentów po transplantacji, zarówno narządów unaczynionych jak i szpiku stosunkowo często obserwuje się zespół silnych dolegliwości bólowych kostnych i stawowych dotyczący kończyn dolnych. Pierwszy opis powyższego zespołu bólowego podał w 1987 roku Williams [1]. Etiologia i patogenezę tego schorzenia nie zostały jeszcze dokładnie poznane i wyjaśnione chociaż wiadomo, że związane jest ono z obrzękiem szpiku kostnego występującym po stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny.

### Opis przypadku (1)

Mężczyzna lat 46 (ZB) z przewlekłą schyłkową niewydolnością nerek (PNN) na tle ich wielotorbielowatości, leczony był nerkozastępczo powtarzanymi hemodializami od 1995 roku. W tym okresie rozpoznano i rozpoczęto leczenie nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości wtórnej do schyłkowej niewydolności nerek oraz osteodystrofii nerkowej. Ta ostatnia była leczona preparatami wapnia i witaminy D<sub>3</sub>. Zabieg transplantacji nerki (pobranej od dawcy zmarłego, którym był 27 letni mężczyzna po

krwotoku podpajęczynówkowym) wykonano 13.02.2001. Wczesny okres po transplantacji przebiegał bez powikłań. Chory był leczony immunosupresyjnie cyklosporyną, azatiopryną i prednizonem. W dwa miesiące po przeszczepieniu zaczął odczuwać nasilające się stopniowo bóle w zakresie kończyn dolnych i górnych (stawy skokowe, śródstopia, kolanowe, nadgarstków i łokci) oraz kręgosłupa lędźwiowo-piersiowego. Dolegliwości o największym nasileniu dotyczyły kolan i stawów skokowych głównie po stronie prawej. W badaniach radiologicznych poza miernie nasilonym zanikiem kostnym nie stwierdzano odchyień od normy. U chorego obserwowano zwiększenie stężenia w surowicy fosfatazy alkalicznej (maksymalnie 312 U/l; Norma 40–129) oraz przejściowy niewielki wzrost stężenia wapnia w surowicy. Wykonano także oznaczenia HLA-B27 i odczynu Walera-Rosego, których wyniki wypadły negatywnie. Zastosowanie preparatów kalcytoniny nie przyniosło poprawy.

Po rozpoznaniu na podstawie badania MRI obrzęku szpiku (Rycina 1 a, b) zastosowano leczenie przeciwbólowe (*Tramadol 100mg/d*) oraz spoczynek i odciążenie stawów (uniesienie kończyny na szynie ortopedycznej). Dolegliwości ustąpiły całkowicie po ponad 9 miesiącach od początku dolegliwości i nigdy nie nawróciły. Kontrolne badanie MRI wykonane po ustąpieniu dolegliwości wykazało całkowitą regresję obrzęku szpiku (Rycina 2 a, b). Wykonano także kontrolę scyntygraficzną (Rycina 3), która poza aktywną przebudową kostną nie wykazała patologii. Należy zauważyć, że na początku zgłaszanych przez chorego dolegliwości stężenie cyklosporyny w surowicy było podwyższone, ale później oscylowało na dolnej granicy normy i nie było żadnej korelacji pomiędzy dolegliwościami bólowymi i jej stężeniem.

## Opis przypadku (2)

Kobieta lat 47 (IC) z przewlekłą schyłkową niewydolnością nerek (PNN) na tle ich kłębuszkowego zapalenia (bez weryfikacji histopatologicznej) była leczona nerkozastępczo powtarzanymi hemodializami od 1998. W okresie przedtransplantacyjnym rozpoznano i rozpoczęto leczenie nadciśnienia tętniczego i niedoczynności tarczycy (przewlekła substytucja tyroksyną). Zabieg transplantacji nerki (pobranej od dawcy zmarłego, którym była 56 letnia kobieta po urazie czaszkowo-mózgowym) wykonano 22.09.2003. W okresie bezpośrednio po zabiegu przeszczepienia nerki obserwowano opóźnioną funkcję graftu wywołaną ostrą martwicą cewek nerkowych. Chora nie wymagała jednak dializoterapii. Leczona immunosupresyjnie takrolimusem, mykofenolanem mofetilu i prednizonem. W pierwszych tygodniach po przeszczepieniu nerki u pacjentki rozwinęła się cukrzyca potransplantacyjna, która leczona była dietą i akarbozą. W dwa miesiące po transplantacji wystąpiły silne, tępe, symetryczne bóle stawów kolanowych. Pierwotnie wykonane badanie radiologiczne kości okolic stawów kolanowych sugerowały nadczynność przytarczyc (ogniska osteosklerozy z towarzyszącymi ogniskami rozrzedzenia struktury kostnej), czego nie potwierdzały prawidłowe wartości PTH a wykonane następnie badanie rezonansu magnetycznego (Rycina 4 a, b) i badanie scyntygraficzne (Rycina 5) pozwoliło na rozpoznanie obrzęku szpiku. W leczeniu wykorzystano odciążenie kończyn dolnych i leki przeciwbólowe (*Tramadol 100mg/d*). Zmniejszono również dawki takrolimusu i prednizonu. Dolegliwości bólowe ustąpiły po około 80 dniach i nie nawróciły ponownie. Wycofały się także typowe dla obrzęku szpiku zmiany w obrazie MRI (Rycina 6 a, b). Dłużej utrzymywały się podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej i niewielkiego stopnia



**Figure 1 a, b.** MRI of the right knee performed at the time of clinical symptoms. Case 1: 46-year-old male. Areas of high signal on T2 STIR and low signal on T1-weighted images, localized in the femoral condyle and epiphysis and metaphysis of the proximal tibia, consistent with bone marrow edema.

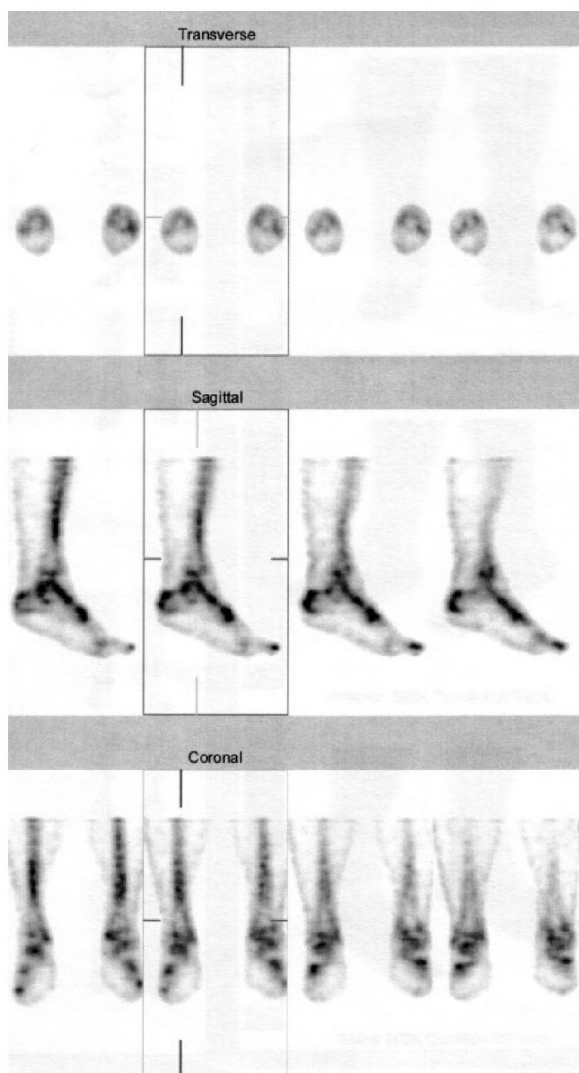
**Rycina 1 a, b.** Badanie MR kolana prawego wykonane w okresie objawów klinicznych. Przypadek 1, mężczyzna 46 lat. Obszary hyperintensywne w obrazach T2 STIR (a) oraz hypointensywne w obrazach T1 zależnych (b), lokalizujące się w kłykciach kości udowej oraz bliższej nasadzie i przynasadzie kości piszczelowej odpowiadające obrzękowi szpiku.





**Figure 2 a, b.** Control MRI, T2 STIR (a) and T1-weighted (b) images reveal regression of edema.

**Rycina 2 a, b.** Kontrolne badanie MR, obrazy T2 STIR (a) i T1 zależne (b), ujawnia regresję obrzęku.



**Figure 3.** Bone scintigraphy, case 1. Active bone rebuilding, no pathological tracer accumulation.

**Rycina 3.** Badanie scyntygraficzne kości – przypadek 1. Mężczyzna 46 lat. Aktywna przebudowa kostna, bez ognisk patologicznego gromadzenia znacznika.

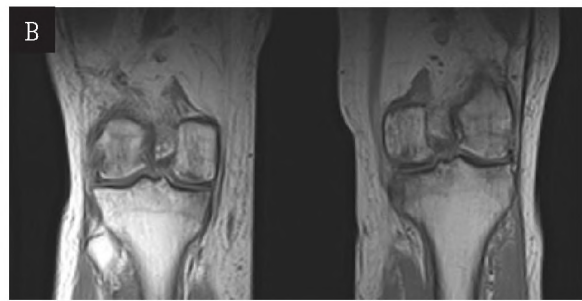
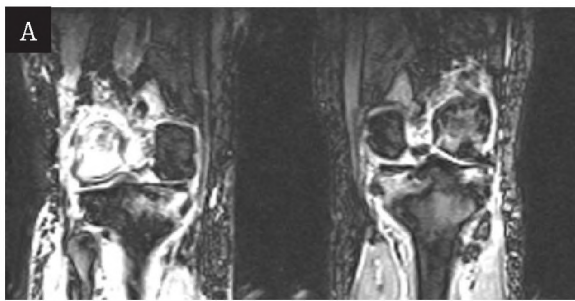
wzrost PTH. Co istotne po ponad 500 dniach obserwacji w badaniu scyntygraficznym nadal obserwuje się zmiany w obrębie kości gąbczastej (Rycina 7).

### Dyskusja

Dolegliwości ze strony układu kostno-stawowego są często spotykanym powikłaniem u osób po zabiegu przeszczepienia nerki. Etiologicznie mogą być konsekwencją zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, powstałych w okresie przewlekłej niewydolności nerek i dializoterapii. Wtórna nadczynność przytarczyc, niedobór witaminy D3 czy stosowanie preparatów glinu, wiążących fosforany prowadzą do zmian osteodystroficznych u chorych na mocnicę. Również leki immunosupresyjne takie jak glikokortykosteroidy i cyklosporyna A mogą być przyczyną niepożądanych zmian w narządzie ruchu. Już w pierwszym roku po transplantacji dochodzi do zmniejszenia gęstości masy kostnej [2,3]. Osteoporoza posteroidea jest schorzeniem zależnym od czasu trwania steroidoterapii i stosowanych dawek leków. Największa dynamika występowania demineralizacji kości występuje w ciągu pierwszych miesięcy po przeszczepie nerki. Co ciekawe u pacjentów przyjmujących cyklosporynę ze wskazań innych niż przeszczepienie narządu nie obserwowano dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego [4].

W diagnostyce różnicowej u biorców przeszczepów narządów należy również pamiętać o silnym zespole bólowym kończyn dolnych, którego patogeneta wiązana jest z obrzękiem szpiku, stwierdzanym w tej grupie chorych w badaniu MRI, a który wydaje się być zbyt rzadko rozpoznawany [5]. W 1987 roku Williams po raz pierwszy opisał występowanie





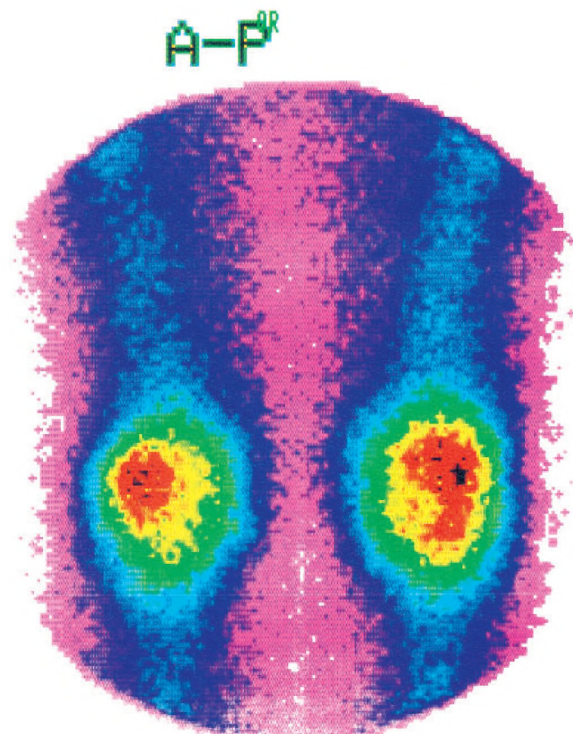
**Figure 4 a, b.** MRI of both knees, T2 STIR (a) and T1-weighted (b) images performed at the time of clinical symptoms. Case 2: 47-year-old female. Symmetrical areas of edema in the lateral femoral condyles and proximal epiphysis of tibiae.

**Rycina 4 a, b.** Badanie MR kolan, obrazy T2 STIR (a) i T1 zależne (b), wykonane w okresie objawów klinicznych. Przypadek 2, kobieta 47 lat. Symetryczne obszary obrzęku w kłykciach bocznych kości udowych i bliższych nasadach kości piszczelowych.

w grupie biorców przeszczepów nerek zespołu bólowego, ograniczonego do kończyn dolnych, związanego z wysiłkiem fizycznym [1]. Etiologia i patogeneta tego schorzenia nie została do tej pory dokładnie poznana i wyjaśniona. Sugeruje się rolę toksycznego działania cyklosporyny A [5,6]. Podobny zespół objawów klinicznych i radiologicznych stwierdzono także u pacjentów otrzymujących takrolimus [7–9]. W eksperymentalnych modelach zwierzęcych udowodniono zależny od dawki wpływ leku na przyspieszony obrót kostny i obserwowano mobilizację osteoklastów w kościach piszczelowych [10]. Zespół ten w piśmiennictwie światowym znany jest pod nazwą CIPS – *Calcineurin-inhibitor Induced Pain Syndrome* [9].

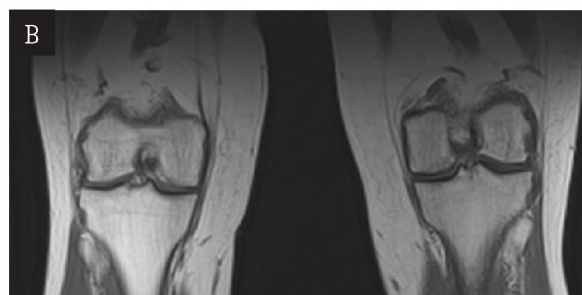
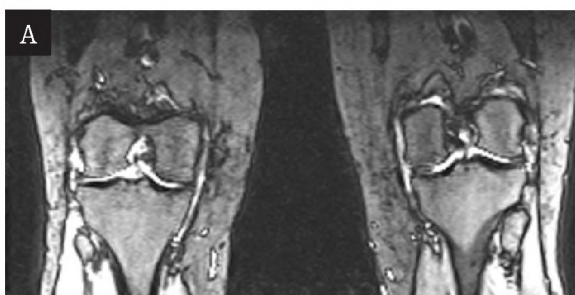
Dolegliwości pojawiają się najczęściej po 2–6 miesiącach od transplantacji. Klinicznie stwierdza się bardzo silne, stałe, tępe bóle kostno-stawowe, obejmujące stawy kolanowe i dystalne odcinki kończyn dolnych (stawy skokowe, śródstopie). Charakterystyczne jest symetryczne i obustronne występowanie dolegliwości oraz brak istotnych nieprawidłowości w badaniu fizykalnym. W nielicznych przypadkach opisywano obecność umiarkowanych obrzęków oraz bolesność przy palpacji tkanek miękkich okolicy kolan i grzbietowej powierzchni stóp. Wysiłek fizyczny i pozycja stojąca potęgują dolegliwości, które mogą utrzymywać się przez wiele tygodni lub miesięcy w zasadniczy sposób ograniczając aktywność fizyczną i ogólną sprawność chorego. Generalnie choroba ma charakter przemijający i tylko sporadycznie prowadzi do trwałych powikłań ortopedycznych i nieodwracalnych zmian w strukturze zajętych kości [6].

W badaniach laboratoryjnych uwagę zwraca podwyższony poziom frakcji kostnej fosfatazy zasadowej [11]. Diagnostyka



**Figure 5.** Bone scintigraphy – case 2. Female 47 years old - showed bilateral increased tracer uptake in knees.

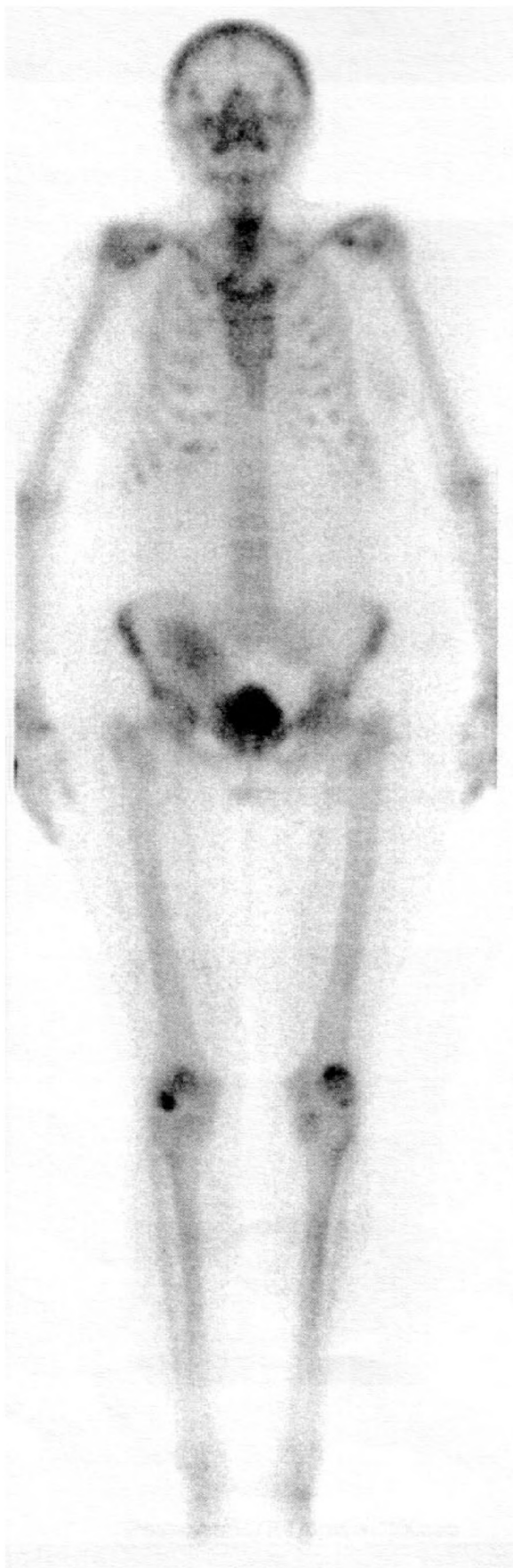
**Rycina 5.** Badanie scyntygraficzne kości – przypadek 2. Kobieta 47 lat. Na scyntygramach kończyn dolnych widoczne jest wysokie gromadzenie w obu stawach kolanowych.



**Figure 6 a, b.** Control MRI, T2 STIR (a) and T1 weighted (b) images, performed 16 months later, reveals complete regression of oedema.

**Rycina 6 a, b.** Kontrolne badanie MR, obrazy T2 STIR (a) i T1 zależne (b), wykonane po 16 miesiącach, ujawnia całkowitą regresję obrzęku.





laboratoryjna pozwala ponadto wykluczyć zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej czy hiperurykemię jako przyczynę bólów kostno-stawowych.

Obraz zajętych stawów i kości w rutynowym badaniu radiologicznym nie wykazuje charakterystycznych patologii. Często opisywane są zmiany typowe dla schorzeń współistniejących, takich jak osteoporoza i/lub nadczynność przytarczyc.

Badaniem z wyboru w diagnostyce i różnicowaniu obrzęku szpiku jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) [12,13]. W diagnostyce różnicowej powinno się brać pod uwagę: zawał kostny, martwicę chrzęstno-kostną oddzielającą, stłuczenie, złamania awulsyjne, złamania prze-wlekłe, przejściową osteoporozę, dystrofię współczulną odruchową, zapalenie kości, ropne i aseptyczne zapalenie stawu. MRI wyróżnia się wysoką czułością w porównaniu z tradycyjnymi badaniami radiologicznymi. Stwierdzone w rezonansie magnetycznym zmiany w kościach w kontekście charakterystycznego obrazu klinicznego są podstawą rozpoznania obrzęku szpiku w grupie chorych leczonych immunosupresyjnie po przeszczepie narządów unaczynionych.

Pomocnym badaniem, zwłaszcza w różnicowaniu z jałową martwicą głowy kości udowej, może być scyntygrafia kości, w której opisuje się symetryczną akumulację znacznika w objętych zespołem bólowym tkankach [6,14].

Nieprawidłowości w badaniach dodatkowych (zmiany w MRI, podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej) mogą utrzymywać się jeszcze dość długo po ustąpieniu objawów klinicznych.

W okresie występowania nasilonych dolegliwości bólowych zaleca się uniesienie kończyn dolnych, unikanie wysiłku fizycznego i redukcję dawek steroidów. Nie opracowano dotąd standardów leczenia obrzęku szpiku u osób po transplantacji nerki. Zaobserwowano, że radykalne ograniczenie aktywności fizycznej i odpoczynek w pozycji leżącej skracają okres zdrowienia. Sugerowany przez niektórych badaczy korzystny efekt blokerów kanałów wapniowych (nifedypina, amlodypina, felodypina, isradypina) [15] nie został potwierdzony w innych doniesieniach [13]. Nie stwierdzono także wpływu konwersji leczenia immunosupresyjnego (CsA – takrolimus) na dynamikę choroby. W celu zmniejszenia dolegliwości bólowych stosuje się czasami dekompresję korową podczas zabiegu ortopedycznego [16,17]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o zastosowaniu z powodzeniem analogów prostacykliny (iloprost) [18].

Reasumując obrzęk szpiku jest coraz częściej opisywaną patologią u chorych po transplantacji narządów. Wywołany jest stosowaniem inhibitorów kalcineuryny. Podstawą diagnostyki i różnicowania jest rezonans magnetyczny oraz scyntygrafia kości. Należy go przede wszystkim różnicować z martwicą jałową kości oraz zmianami kostnymi związanymi z nadczynnością przytarczyc. Pojawia się zwykle w kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego. Podstawą leczenia jest, w początkowym okresie, spoczynek i odciążenie chorych stawów.

**Figure 7.** Bone scintigraphy – case 2. Female 47 years old. Focal tracer uptake in the knee-pans.

**Rycina 7.** Badanie scyntygraficzne kości – przypadek 2. Kobieta 47 lat. Ogniskowe gromadzenie znacznika w obu rzepkach.

**Piśmiennictwo:**

1. Williams PS, Hillis AN, Carty AJ, et al: Symptomatic renal osteodystrophy after renal transplantation: treatment with 1-alpha-hydroxycholecalciferol. *Transplant Proc* 1987; 19: 2227-2228.
2. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, et al: Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14: 457-463.
3. Marcen R, Caballero C, Galeano C, et al: Lumbar bone mineral density after kidney transplantation: a three-year prospective study. *Transplant Proc* 2005; 37: 1466-1467.
4. Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC: Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med* 1984; 77: 652-656.
5. Stevens JM, Hilson AJ, Sweny P: Post-renal transplant distal limb bone pain. An under-recognized complication of transplantation distinct from avascular necrosis of bone? *Transplantation* 1995; 60: 305-307.
6. Jagose JT, Bailey RR, Hughes TH: Acute bone-marrow oedema in cyclosporin-treated renal transplant recipients. *QJM* 1997; 90: 359-366.
7. Franco M, Blaimont A, Albano L, et al: Tacrolimus pain syndrome in renal transplant patients: report of two cases. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 157-159.
8. Goffin E, Vande Berg B, Devogelaer JP, et al: Post-renal transplant syndrome of transient lower limb joint pain: description under a tacrolimus-based immunosuppression. *Clin Nephrol* 2003; 59: 98-105.
9. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, et al: Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int* 2001; 14: 16-23.
10. Katz IA, Takizawa M, Jaffe, et al: Comparison of the effects of FK506 and cyclosporine on bone mineral metabolism in the rat. A pilot study. *Transplantation* 1991; 52: 571-574.
11. Rambausek M, Ritz E, Pomer S, et al: Alkaline phosphatase levels in renal transplant recipients receiving cyclosporin or azathioprine/steroids. *Lancet* 1988; 1: 247.
12. Coates PT, Tie M, Russ GR, et al: Transient bone marrow edema in renal transplantation: a distinct post-transplantation syndrome with a characteristic MRI appearance. *Am J Transplant* 2002; 2: 467-470.
13. Hetzel GR, Malms J, May P, et al: Post-transplant distal-limb bone-marrow oedema: MR imaging and therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1859-1864.
14. Ryu JS, Kim JS, Moon DH, et al: Bone SPECT is more sensitive than MRI in the detection of early osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Nucl Med* 2002; 43: 1006-1011.
15. Barbosa LM, Gauthier VJ, Davis CL: Bone pain that responds to calcium channel blockers. A retrospective and prospective study of transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 541-544.
16. Radke S, Kirschner S, Seipel V, et al: Treatment of transient bone marrow oedema of the hip--a comparative study. *Int Orthop* 2003; 27: 149-152.
17. Radke S, Rader C, Kenn W, et al: Transient marrow edema syndrome of the hip: results after core decompression. A prospective MRI-controlled study in 22 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123: 223-227.
18. Disch AC, Matziolis G, Perka C: The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 560-564.